

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局  
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<b>(51) 国際特許分類7</b> A61K 38/38, 9/08, A61P 1/16, 3/00, A23L 1/305	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> WO00/43035  <b>(43) 国際公開日</b> 2000年7月27日(27.07.00)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP00/00162  <b>(22) 国際出願日</b> 2000年1月14日(14.01.00)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平11/10628 1999年1月19日(19.01.99) <b>(71) 出願人</b> (米国を除くすべての指定国において) 株式会社 ニッショー(NISSHO CORPORATION)[JP/JP] 〒531-8510 大阪府大阪市北区本庄西3丁目9番3号 Osaka, (JP) <b>(72) 発明者 ; および</b> <b>(75) 発明者 / 出願人</b> (米国についてののみ) 中村幸雄(NAKAMURA, Yukio)[JP/JP] 筒井康浩(TSUTSUI, Yasuhiro)[JP/JP] 佐藤 誠(SATO, Makoto)[JP/JP] 〒531-8510 大阪府大阪市北区本庄西3丁目9番3号 株式会社 ニッショー内 Osaka, (JP)	<b>(81) 指定国</b> JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)  添付公開書類 国際調査報告書  19 July 01 / 3000	
<b>(54) Title:</b> AMINO ACID-CONTAINING ALBUMIN PREPARATIONS  <b>(54) 発明の名称</b> アミノ酸含有アルブミン製剤  <b>(57) Abstract</b> Albumin preparations wherein the effects of preventing the onset of hepatic encephalopathy and relieving the symptoms thereof shown by conventional amino acid preparations have been potentiated. These amino acid-containing albumin preparations contain from 0.01 to 1.0 w/v of albumin and from 5 to 10 w/v% of two or more amino acids including branched ones (the content of the branched amino acids amounting to 30 w/w% or more of the total amino acids) and have a Fischer ratio (branched amino acid/[phenylalanine + tyrosine (molar ratio)]) of 20 or above.		

## (57)要約

従来のアミノ酸製剤における肝性脳症の発症防止と症状の改善効果を増強したアルブミン製剤を提供する。アルブミン含有量が、0.01～1.0 w/v であり、分岐鎖アミノ酸を含む複数のアミノ酸含有量が、5～10 w/v % であり、全アミノ酸含有量に対する分岐鎖アミノ酸含有量が、30 w/w % 以上であり、さらに Fischer 比（分岐鎖アミノ酸 / [フェニルアラニン + チロシン [モル比]]）が20以上であるアミノ酸含有アルブミン製剤。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサウ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボワール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノールウェー	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

## 明 細 書

## アミノ酸含有アルブミン製剤

5

## 技術分野

本発明は肝性脳症、肝性昏睡などを含む肝機能不全の治療に使用するアルブミン製剤、特に分岐鎖アミノ酸を多く含有するアミノ酸を含むアルブミン製剤に関する。

10

## 背景技術

肝性脳症は、肝硬変や劇症肝炎などの肝機能不全時にしばしばみられる合併症であり、種々の精神神経症状を呈する。脳症の初期症状としては、自制心がなくなったり、睡眠のリズムが乱れ、昼夜が逆転する症状が現れる。次いで、判断力が低下し、錯乱状態となり、最後には完全な昏睡状態に陥り、外来刺激にも反応しなくなる。

15

肝性脳症の原因については、1つには主に腸内で細菌により産生されたアンモニアが吸収され、肝で解毒されることなく、脳内へ移行することが重視されている。そのため、従来から腸内細菌を除く目的で抗生物質、あるいはアンモニアの吸収抑制の目的でラクツロースの投与などが行われている（特開平 10-158172 号公報など）。しかし、その治療効果は、未だ十分ではない。

20

また、その他の病因として、重症肝障害時には、血漿中の L-フェニルアラニン、L-トリプトファンおよび L-チロシンなどの芳香族アミノ酸の濃度が増加し、一方、L-ロイシン、L-イソロイシンおよび L-バリンなどの分岐鎖アミノ酸濃度が減少する血漿遊離アミノ酸パターンの

25

不均衡が注目されている。この血漿遊離アミノ酸パターンの不均衡が、血液脳関門を介して、脳内へのアミノ酸輸送に異常をきたし、脳内での神経伝達物質の正常な産生を阻害し、偽性神経伝達物質を産生するなど、脳内へのアミノ酸代謝異常をきたす。その結果、肝性脳症が発生すると

5 いう説がある。

そこで、新しい治療法としては、分岐鎖アミノ酸を多く含み、芳香族アミノ酸を減少させたアミノ酸製剤を投与する治療が行われており（特公平 3-28403 号公報、特開平 1-83017 号公報、特開平 3-127737 号公報）、このような組成を有する製剤が肝性脳症治療剤として上市されている  
10 （J J P E N, 11(9), 1137, 1989）。しかし、このようなアミノ酸製剤も、急性肝不全での脳症の治療効果は約 46% にすぎず、その効果は十分とはいえない（新薬と臨床、31, 175-185, 1982）。

一方、本発明者らはこのような肝障害疾患時にはアルブミンを補給して、血中アルブミン濃度を回復しておけば、アミノ酸製剤として投与されたアミノ酸はアルブミン合成に消費されることなく、アミノ酸インバ  
15 ランス状態をスムーズに改善することができ、その結果、肝性脳症時の脳内アミノ酸代謝異常を速やかに改善することができると考えた。

本発明の目的は、従来のアミノ酸製剤における肝性脳症の発症防止と症状の改善効果を増強するアルブミン製剤を提供することにある。

20

#### 発明の開示

本発明者らは、上記目的を達成するため、種々検討したところ、分岐鎖アミノ酸を含むアミノ酸製剤にアルブミンを添加することにより、肝性脳症に対して優れた治療効果を奏することを見い出した。すなわち、  
25 補給されたアルブミンによって、血中アルブミン濃度を正常状態に回復すれば、同時に投与されたアミノ酸が肝臓でアルブミンなどの蛋白質合

成に消費されることなく、アミノ酸不均衡を解消することを見出し、本発明に到達した。

すなわち、本発明はアルブミンを含有し、かつ、分岐鎖アミノ酸を含む複数のアミノ酸および水を含むアミノ酸含有アルブミン製剤である。

5 5

本発明において、分岐鎖アミノ酸としては、側鎖に分岐アルキル基を有するアミノ酸、すなわち、L-バリン、L-ロイシン、L-イソロイシンがあり、これらのアミノ酸はいずれも使用する。他のアミノ酸としては、脂肪族アミノ酸である直鎖アミノ酸（グリシン、L-アラニン）、  
10 ヒドロキシアミノ酸（L-セリン、L-トレオニン）、酸性アミノ酸（L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸）、アミド型アミノ酸（L-アルパラギン、L-グルタミン）、塩基性アミノ酸（L-リジン、L-ヒドロキシリジン、L-アルギニン）、含硫アミノ酸（L-システイン、L-シスチン、L-メチオニン）があり、さらに、芳香族アミノ酸（L-  
15 フェニルアラニン、L-チロシン）、複素環式アミノ酸（L-トリプトファン、L-ヒスチジン）、複素環式イミノ酸（L-プロリン）などがある。これらのアミノ酸も1種またはそれ以上を使用する。これらのアミノ酸は、例えば、塩酸塩、酢酸塩などの塩として用いることができる。

分岐鎖アミノ酸を含む複数のアミノ酸の含有量は、製剤に対して、  
20 5～10 w/v%である。全アミノ酸含有量に対する分岐鎖アミノ酸含有量は、30 w/w%以上であり、Fischer比（分岐鎖アミノ酸/[フェニルアラニン+チロシン]（モル比））が20以上である。アミノ酸の含有量が5 w/v%未満であると、肝疾患に対する治療効果が十分に発揮できない。また、10 w/v%を超えると、アミノ酸量が多くなり、水に溶解しないなど、調製が困難となる。一方、分岐鎖アミノ酸  
25 含有量が30 w/w%未満であると、肝不全治療に対する分岐鎖アミノ

酸を多く含有するアミノ酸製剤の本来の特長を失ってしまう。また、Fischer比が20未満になると、肝不全治療効果が減少し、肝疾患治療用アミノ酸製剤の特長を失ってしまう。

分岐鎖アミノ酸を含む複数のアミノ酸は、下記組成を有することが好ましい。

表 1

アミノ酸組成（全アミノ酸に対する重量比）：

アミノ酸	含量比（w／w％）
L-トレオニン	2.0～6.0
L-セリン	2.0～8.0
L-プロリン	2.0～11.0
L-システイン	0～2.0
グリシン	1.0～12.0
L-アラニン	4.0～12.0
L-バリン	10.0～14.0
L-メチオニン	0～2.0
L-イソロイシン	8.0～16.0
L-ロイシン	10.0～17.0
L-フェニルアラニン	0～2.0
L-トリプトファン	0～2.0
L-リジン	3.0～10.0
L-ヒスチジン	1.0～5.0
L-アルギニン	7.0～21.0
L-アスパラギン酸	0～3.0
L-グルタミン酸	0～6.0

- 上記アミノ酸を含む溶液としては、従来から公知である薬剤、例えば、
- 5 アミノレバン（大塚製薬工場製）、モリヘパミン（ヘキスト・マリオン・ルセル製）などが例示される。これらの製剤の組成は既に公知である。

- 本発明に使用するアルブミンは、動物由来のアルブミン、遺伝子工学的に生産されるアルブミンなど、特に限定されない。しかし、抗原性の面から、ヒト由来のアルブミンが望ましい。ヒト由来のアルブミンとし
- 10 ては、ヒト血清アルブミン、遺伝子工学的に生産されたヒトアルブミンなどが例示されるが、通常、医療用として用いられるアルブミンと同等のものであれば良い。また、ウイルス不活性化のため、加熱処理されたアルブミンが好ましい。加熱処理する際、熱に対するアルブミンの安定

性を高めるため、適切な安定化剤を添加することが好ましい。該安定化剤としては、具体的には、N-アセチルトリプトファンナトリウムやカプリル酸ナトリウムなどが挙げられる。さらに、本発明においては、ウイルス混入を避ける目的で、遺伝子工学的に生産されたアルブミンの使用が好適である。遺伝子組換え技術により得られるアルブミンの製法については、特に限定されない。通常、アルブミンをコードする遺伝子をベクターに挿入し、該ベクターで宿主となる細胞、例えば、酵母、大腸菌あるいは動物細胞などを形質転換し、形質転換された細胞を培養して、遺伝子組換えアルブミンを採取する。アルブミンは培養上清あるいは培養細胞から、単離、精製される。アルブミンの純度は総蛋白質の99%以上であることが好ましい。

本発明に用いるアルブミンの量は、その製剤中に0.01~3w/v%であり、好ましくは、0.1~1.0w/v%である。アルブミン含有量が0.01w/v%未満であると、肝疾患に対して治療効果が増強されない。また、アルブミン含有量が3w/v%を超える製剤を急速に大量投与すると、心過負荷などの循環障害および肺浮腫を起こす可能性がある。

本発明の製剤は、上記アミノ酸およびアルブミンを含有する水溶液または用時溶解可能である固形剤であり、無菌水溶液の形態で調製される。通常、注射用蒸留水にこれらの成分を溶解する。したがって、該製剤は、ヒト体液のpHを考慮して、pHは、5.0~7.4、好ましくはpH6.0~7.4である。pH調整剤としては、塩酸、酢酸、クエン酸、リンゴ酸などの酸を使用する。

また、本発明のアルブミン製剤には、必要量のビタミン、例えば、ビタミンA、B1、B2、B6、C、D、E、ニコチン酸、パントテン酸、ビオチン、葉酸などのビタミン類およびビタミン様化合物、ナトリウム、



カリウム、カルシウム、クロル、リンなどの電解質、ならびに鉄、亜鉛、マンガン、銅、ヨウ素、セレンなどの微量元素を添加することができる。

さらに糖、例えばマルトース、フラクトース、キシリトールなど、ならびに脂質、例えば、大豆油、綿実油、ゴマ油などの栄養素を添加する

5 ことができる。

その他、亜硫酸水素ナトリウムなどの安定化剤など、または人体に投与可能なものを添加することができる。

本発明のアルブミン製剤としては、1剤型（例えば、全組成を溶解した1液剤）、または2剤型（例えば、アミノ酸を溶解した液剤とアルブミン製剤との2剤型）などがある。

本発明のアルブミン製剤を収容する容器としては、例えば、1～2室からなるプラスチック製バッグ、または1～2個のガラス容器あるいは1室からなるプラスチック製バッグがあり、その他として、プラスチック製バッグとガラス容器の組み合わせがある。その一例として、本発明

15 のアルブミン製剤の全成分を注射用蒸留水に溶解して、プラスチック製バッグの1室に充填してもよいし、その成分を分けて上下の2室に充填してもよい。具体的には、容器は通称ダブルバッグといわれる柔軟なプラスチック製バッグであって、このバッグは手で強く押さえることにより容易に剥離する帯状の熱溶着されたシールにより隔離された上下の2

20 室を有する容器である。各室には薬剤注入口または排出口が設けられている。このバッグの下室にアミノ酸を含む溶液を充填し、アルブミンを粉末、固形あるいは溶液として、上室に充填する。その他の容器としては注射筒あるいはプレフィルドシリンジがあり、アルブミンの溶液をこれらに充填した剤型と、アミノ酸溶液をバッグに充填した剤型をキット

25 製剤としても用いることができる。

本発明の製剤を製造するには、上記アミノ酸を含む溶液にアルブミン、

例えばアルブミン水溶液あるいは凍結乾燥アルブミンを添加する方法がある。

本発明のそれぞれの成分を含有する薬剤は滅菌する必要がある。滅菌法としては、通常の高圧蒸気滅菌法、低温加熱滅菌法、濾過滅菌法などを単独あるいは組み合わせて用いることができる。

なお、本発明のアルブミン製剤は、末梢静脈内または中心静脈内等へ経静脈内投与され、一般には、1日、成人1人当たり、約100～2000ml、好ましくは約500～1000mlを目安として、これを1日当たり1～2回に分けて、投与すべき患者の病態、栄養状態、年齢、体重等を考慮して、適宜、増減させて使用する。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例を用いて、本発明を詳細に説明する。

#### 製造例1

15 下記組成を有するアルブミン製剤を調製した。

アミノ酸溶液（組成は表2に記載）	500ml
------------------	-------

ラット血清アルブミン（RSA、シグマ社製）	1g
-----------------------	----

上記処方に従い、溶解後、1.0N塩酸を用いてpHを6.6～7.4に調製した。浸透圧比は2.8～3.2であった。この薬液を500ml用点滴瓶に注入し、ゴム栓をして、60℃、10時間、加熱滅菌した。滅菌後の薬液はpH6.6～7.4、浸透圧比2.8～3.3であった。

表 2

単位：注射用蒸留水 1 0 0 m l 中に溶解するアミノ酸の m g 量

L-トレオニン	4 5 0
L-セリン	5 0 0
L-プロリン	8 0 0
L-システイン塩酸塩（1 水塩）	4 0
グリシン	9 0 0
L-アラニン	7 5 0
L-バリン	8 4 0
L-メチオニン	1 0 0
L-イソロイシン	9 0 0
L-ロイシン	1 1 0 0
L-フェニルアラニン	1 0 0
L-トリプトファン	7 0
L-リジン塩酸塩	7 6 0
L-ヒスチジン塩酸塩	3 2 0
L-アルギニン塩酸塩	7 3 0

## 製造例 2

- 5 下記アルブミン製剤を調製した。

A. アミノ酸溶液（組成は表 3 に記載） 9 8 0 m l

B. 1 2 . 5 w / v % 市販ヒト血清アルブミン製剤 2 0 m l

- 10 上記アミノ酸溶液 A. を注射用蒸留水に溶解し、1 . 0 N 塩酸を用いて p H 6 . 6 ~ 7 . 4 に調製し、ダブルバックの下室に充填し、封入後、1 2 1 ° C、3 0 分間、加熱滅菌した。一方、アルブミン製剤 B.（12.5w/v%アルブミン）をダブルバックの下室に充填し、6 0 ° C、1 0 時間滅菌した。使用時に、ダブルバックの 2 液を混合した。混合後の薬液は p H 6 . 6 ~ 7 . 4、浸透圧比 2 . 8 ~ 3 . 3 であった。

表 3

単位：注射用蒸留水 100 ml 中に溶解するアミノ酸の mg 量

L-トレオニン	2 1 4
L-セリン	2 6 0
L-プロリン	5 3 0
グリシン	5 4 0
L-アラニン	8 4 0
L-バリン	8 9 0
L-メチオニン	4 4
L-イソロイシン	9 2 0
L-ロイシン	9 4 5
L-フェニルアラニン	3 0
L-トリプトファン	7 0
L-アルギニン	1 5 3 7
L-アスパラギン酸	2 0
L-ヒスチジン	3 1 0
L-リジン酢酸塩	3 9 5
L-チロジン	4 0

## 製造例 3

5 アミノ酸溶液（組成は表 3 に記載） 5 0 0 ml

ヒト血清アルブミン（HSA、シグマ社製）

0.05、0.5 または 5.0 g

上記処方を注射用蒸留水に溶解し、1.0N塩酸を用いてpH6.6  
 10 ～7.4に調製し、口径0.22 $\mu$ mのメンブランフィルター濾過によ  
 り除菌し、プラスチック製バッグに充填した。この製剤を密閉容器内で、  
 遮光して室温で保存した。充填後の薬液はpH6.6～7.4、浸透圧  
 比2.8～3.3であった。

## 試験例 1

被験薬は、製造例 3 に準じ、アミノ酸溶液（組成は表 3 に記載）に、  
ラット血清アルブミン（R S A、シグマ社製）を 0. 1 w / v % および  
1. 0 w / v % になるように溶解後、1. 0 N 塩酸で p H 6. 6 ~ 7. 4  
に調製し、5 0 0 m l 点滴ビンに充填し、ゴム栓をして、6 0 °C、1  
5 0 時間、加熱して調製した。比較のために、生理食塩液、アミノ酸溶液  
（p H 6. 6 ~ 7. 4）単独を同様に使用した。

部分肝切除ラットの作製は、S D 系雄性ラット（体重 2 0 0 - 2 3 0  
g）をエーテル麻酔下に開腹し、外側左葉、内側左葉および内側右葉を  
切除（6 7 %）し、閉腹した（Archs. Pathol., 1985;12:186-202）。

- 10 肝性脳症モデル動物は、部分肝切除した 4 8 時間後、2 M 酢酸アンモ  
ニウム液を 3 m l / k g の割合で、ラット腹腔内に投与して作製した（基  
礎と臨床、1987;21:2509-2527）。

- 被験薬は、アンモニウム液投与の 2 分前に、ラット尾静脈から投与  
（10ml/kg）した。その後、昏睡時間（分）を測定するとともに、アンモ  
15 ニウム液投与 3 0 分後に、ラット尾静脈から採血し、アンモニア測定試  
薬キット（商標名、デタミナーNH<sub>3</sub>、協和メッデックス社製）を用いて、  
血漿中のアンモニア濃度を測定した。その結果を表 4 に示す。

なお、酢酸アンモニウム液投与により、ラットの昏睡が発現したこと  
から、肝性脳症モデル動物が作製できたことを確認した。

表 4

組成	アンモニア 投与	動物数	昏睡時間 (分)	血中アンモニア濃度 ( $\mu$ mol/dL)
生理食塩液	—	6	0	11 $\pm$ 2
生理食塩液 (対照群)	+	7	38 $\pm$ 6	154 $\pm$ 14
1.0%RSA	+	5	31 $\pm$ 5	129 $\pm$ 13
アミノ酸溶液	+	6	25 $\pm$ 4	105 $\pm$ 5*
アミノ酸溶液 + 0.1%RSA	+	6	14 $\pm$ 2***	91 $\pm$ 3***
アミノ酸溶液 + 1.0%RSA	+	5	12 $\pm$ 4***	91 $\pm$ 3***

数値は平均値 $\pm$ 標準誤差を示す。

R S A の濃度は最終濃度を示す。

\*:  $P < 0.05$ 、\*:  $P < 0.01$  ; 生理食塩液群 (対照群) と比較して有意差あり。

5 #:  $P < 0.05$  ; アミノ酸液単独投与群と比較して有意差あり。

表 4 から明らかなように、ラット血清アルブミン (R S A) 単独では肝性脳症に対して効果はなかった。アミノ酸溶液単独は対照群と比較して血中アンモニア濃度の有意な低下作用と、有意差はないが昏睡時間を短縮する傾向を示した。一方、本発明のアルブミン製剤 (アミノ酸溶液 + R S A) はアミノ酸溶液単独に比べて、有意な昏睡時間の短縮作用と血中アンモニア濃度低下作用がみられ、肝性昏睡に対する治療効果の増強が認められた。

## 15 試験例 2

被験薬は、アミノ酸溶液（組成は表3に記載）に、ヒト血清アルブミン（HSA、シグマ社製）を所定の濃度（0.001、0.01、0.1または1.0 w/v %）になるように、製造例3と同様にして、溶解調製した。使用動物はSD系雄性ラット（体重200-230 g）を1  
5 群6-14匹を用い、肝性脳症モデル動物の作製および試験方法は、試験例1と同様に行った。被験薬は10 ml/kgを尾静脈内に投与した。

表 5

組成	動物数	昏睡時間 (分)	血中アンモニア濃度 ( $\mu\text{mol/dL}$ )
生理食塩液	10	$37 \pm 12$	$117 \pm 11$
1.0%HSA	10	$33 \pm 10$	$116 \pm 12^*$
アミノ酸溶液	10	$28 \pm 9$	$92 \pm 12^*$
アミノ酸溶液 + 0.001%HSA	10	$24 \pm 8$	$91 \pm 11^*$
アミノ酸溶液 + 0.01%HSA	8	$17 \pm 6^{***}$	$87 \pm 13^{**}$
アミノ酸溶液 + 0.1%HSA	7	$11 \pm 6^{****}$	$82 \pm 11^{***}$
アミノ酸溶液 + 1.0%HSA	7	$6 \pm 4^{****}$	$79 \pm 12^{****}$

数値は平均値 $\pm$ 標準誤差を示す。

H S A の濃度は最終濃度を示す。

5      \*:  $P < 0.05$ 、\*:  $P < 0.01$  ; 生理食塩液群 (対照群) と比較して有意差あり。

#:  $P < 0.05$ 、##:  $P < 0.01$  ; アミノ酸溶液単独群と比較して有意差あり。

10      表 5 から明らかなように、アミノ酸溶液は対照群と比較して昏睡時間には有意な短縮効果みられなかったが、血中アンモニア濃度を有意に低下させた。一方、H S A 単独では昏睡時間および血中アンモニア濃度に対して作用を示さなかった。しかし、アミノ酸溶液に 0.01 w / v %



以上の濃度のH S Aを添加した本発明のアルブミン製剤は、アミノ酸溶液単独と比較して有意な昏睡時間の短縮作用と血中アンモニア濃度の低下作用を認めた。

### 5 試験例 3

被験薬は、アミノ酸溶液（組成は表 3 に記載）に、牛血清アルブミン（B S A、シグマ社製）を所定の濃度（0.1w/v%または 1.0w/v%）になるように、製造例 3 と同様にして、溶解調製した。肝性脳症モデル動物の作製および試験方法は試験例 1 と同様に行った。その結果を表 6 に示す。

10 表 6

組 成	動物数	昏睡時間 (分)	血中アンモニア濃度 ( $\mu\text{mol/dL}$ )
生理食塩液	8	$30 \pm 3$	$123 \pm 7$
1.0%BSA	6	$23 \pm 3$	$119 \pm 10$
アミノ酸溶液	6	$17 \pm 2^{**}$	$94 \pm 9^{*}$
アミノ酸溶液 + 0.1%BSA	6	$7 \pm 3^{***}$	$100 \pm 4^{*}$
アミノ酸溶液 + 1.0%BSA	6	$5 \pm 3^{****\#}$	$69 \pm 13^{**}$

数値は平均値 $\pm$ 標準誤差を示す。

B S A の濃度は最終濃度を示す。

\* :  $P < 0.05$ 、\*\* :  $P < 0.01$  ; 生理食塩液群（対照群）と比較して有意差あり。

15 # :  $P < 0.05$ 、## :  $P < 0.01$  ; アミノ酸溶液単独群と比較して有意差あり。

表 6 から明らかなように、本発明のアルブミン製剤は、アミノ酸溶液単独に比べて、有意な昏睡時間の短縮作用を認めた。

#### 試験例 4

- 5 被験薬は、アミノ酸溶液（組成は表 3 に記載）に、ヒト血清アルブミンを所定の濃度（0.01、0.1、1.0 w/v%）になるように、製造例 3 と同様にして、溶解調製した。試験動物は SD 系雄性ラット（体重 200～230 g）を 1 群 5 匹として使用した。アンモニア脳症モデル動物は試験例 1 と同様に部分肝切除後、2 M 酢酸アンモニウム液を投与
- 10 して作製した。被験薬はアンモニウム液投与 2 分前に 10 ml / kg の割合で静脈内投与した。アンモニウム液投与 1.5 時間後にエーテル麻醉下にて腹下大動脈より採血した。血液に等容積の 5 w / v % トリクロロ酢酸液を速やかに添加し、遠心分離後、アミノ酸分析器（D-7000、日立製作所）を用いて、上清について血清中の遊離アミノ酸濃度を
- 15 測定した。また、血清中のアミノ酸濃度から F i s c h e r 比を求めた。その結果を表 7 に示す。

表 7

組 成	動物 数	血中アミノ酸濃度 ( $\mu\text{mol/mL}$ )	F i s c h e r 比
生理食塩液	5	8.1 $\pm$ 0.6	0.80 $\pm$ 0.48**
1 % H S A	5	8.2 $\pm$ 0.8	0.97 $\pm$ 0.27**
アミノ酸溶液	5	11.0 $\pm$ 1.0**	2.15 $\pm$ 0.12**
アミノ酸溶液+ 0.01 % H S A	5	10.8 $\pm$ 0.8**	2.97 $\pm$ 0.31***
アミノ酸溶液+ 0.1 % H S A	5	10.8 $\pm$ 0.7**	3.70 $\pm$ 0.45****
アミノ酸溶液+ 1.0 % H S A	5	11.3 $\pm$ 1.2**	3.20 $\pm$ 0.50****

数値は平均値 $\pm$ 標準誤差を示す。

H S A の濃度は最終濃度を示す。

\*\*：生理食塩液群と比較して有意差 ( $P<0.01$ ) あり。

5    ##：アミノ酸溶液単独群と比較して有意差 ( $P<0.01$ ) あり。

10    正常なラットの場合の F i s c h e r 比は3～4の範囲にある。生理食塩液群は、ヒトの重篤な肝障害疾患、肝硬変の場合と同様に、F i s c h e r 比が著しく低値であった。1 w / v % H S A 群は F i s c h e r 比の改善はみられないが、アミノ酸溶液群では有意な改善効果がみられた。さらに、本発明のアルブミン製剤（アミノ酸溶液+0.01、0.1または1 w / v % H S A）群は、他のいずれの投与群と比較しても有意な改善効果がみられた。

以上の結果から、肝疾患時に生じる血中アミノ酸濃度低下およびその

不均衡に対して、アミノ酸を含有するアルブミン製剤は改善効果を有することが明らかとなった。

#### 産業上の利用可能性

- 5 上記したように、本発明のアルブミン製剤はアミノ酸溶液の単独投与に比較して、肝性脳症モデル動物の血中アンモニア濃度をより強く低下させ、また、昏睡時間も短縮させる。したがって、本発明のアミノ酸含有アルブミン製剤は肝性脳症、肝性昏睡などを含む肝機能不全の治療に優れた効果を奏するものと考えられる。

## 請 求 の 範 囲

1. アルブミンを含有し、かつ、分岐鎖アミノ酸を含む複数のアミノ酸  
5 および水を含有するアミノ酸含有アルブミン製剤。
2. アルブミンの含有量が、 $0.01 \sim 1.0 \text{ w/v} \%$ である請求項1  
記載のアルブミン製剤。
3. 分岐鎖アミノ酸を含む複数のアミノ酸の含有量が、 $5 \sim 10 \text{ w/v} \%$   
である請求項1記載のアルブミン製剤。
- 10 4. 全アミノ酸含有量に対する分岐鎖アミノ酸含有量が、 $30 \text{ w/w} \%$   
以上であり、Fischer比（分岐鎖アミノ酸／[フェニルアラニン  
+チロシン]（モル比））が20以上である請求項1記載のアルブミン  
製剤。
- 15 5. アルブミンの含有量が、 $0.01 \sim 1.0 \text{ w/v} \%$ であり、分岐鎖  
アミノ酸を含む複数のアミノ酸の含有量が、 $5 \sim 10 \text{ w/v} \%$ であり、  
全アミノ酸含有量に対する分岐鎖アミノ酸含有量が、 $30 \text{ w/w} \%$ 以上  
であり、さらにFischer比（分岐鎖アミノ酸／[フェニルアラニン  
+チロシン]（モル比））が20以上である請求項1記載のアルブミン  
製剤。
- 20 6. アルブミンの含有量が、 $0.01 \sim 1.0 \text{ w/v} \%$ であり、分岐鎖  
アミノ酸を含む複数のアミノ酸の含有量が、 $5 \sim 10 \text{ w/v} \%$ であり、  
全アミノ酸含有量に対する分岐鎖アミノ酸含有量が、 $30 \text{ w/w} \%$ 以上  
であり、さらにFischer比（分岐鎖アミノ酸／[フェニルアラニン  
+チロシン]（モル比））が20以上であり、かつ、下記アミノ酸組  
25 成を有するアルブミン製剤。

アミノ酸組成（全アミノ酸に対する重量比）：

アミノ酸	含量比（w/w %）
L-トレオニン	2.0～6.0
L-セリン	2.0～8.0
L-プロリン	2.0～11.0
L-システイン	0～2.0
グリシン	1.0～12.0
L-アラニン	4.0～12.0
L-バリン	10.0～14.0
L-メチオニン	0～2.0
L-イソロイシン	8.0～16.0
L-ロイシン	10.0～17.0
L-フェニルアラニン	0～2.0
L-トリプトファン	0～2.0
L-リジン	3.0～10.0
L-ヒスチジン	1.0～5.0
L-アルギニン	7.0～21.0
L-アスパラギン酸	0～3.0
L-グルタミン酸	0～6.0
L-チロシン	0～1.0

7. 肝疾患治療のために使用される請求項1記載のアルブミン製剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00162

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K38/38, A61K9/08, A61P1/16, A61P3/00,  
A23L1/305

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K38/38, A61K9/08, A61P1/16, A61P3/00,  
A23L1/305

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
MEDLINE (STN), CAPLUS (STN), BIOSIS (STN), WPIDS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 88/01861, A1 (BAXTER TRAVENOL LABORATORIES, INC.), 24 March, 1988 (24.03.88), page 7, line 1 to page 8, line 24; Tables II, III; Claim 4 & EP, 283513, A1 & US, 4920098, A	1-6
X	JP, 5-15339, A (TERUMO CORORATION), 26 January, 1993 (26.01.93), comparison example 1; see experimentation 2 and Par. No. [0023] (Family: none)	1-7
Y	JP, 62-224259, A (SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD.), 02 October, 1987 (02.10.87), Claims; see Field of Industrial Application; Effects of the Invention (Family: none)	1-7
Y	GB, 2113524, A (AJINOMOTO CO., LTD.), 10 August, 1983 (10.08.83), Full text & JP, 58-126767, A & DE, 3302008, A1 & FR, 2520232, A & US, 4499076, A	1-7



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing  
date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
means

"P" document published prior to the international filing date but later  
than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or  
priority date and not in conflict with the application but cited to  
understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such  
combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
07 March, 2000 (07.03.00)

Date of mailing of the international search report  
21 March, 2000 (21.03.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00162

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 10-257867, A (THE NISSHIN OIL MILLS, LTD.), 29 September, 1998 (29.09.98), Claims; Tables 2,3 (Family: none)	1-7



A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. <sup>7</sup> A 61K 38/38, A 61K 9/08, A 61P 1/16, A 61P 3/00, A 23L 1/305		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. <sup>7</sup> A 61K 38/38, A 61K 9/08, A 61P 1/16, A 61P 3/00, A 23L 1/305		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) MEDLINE (STN), CAPLUS (STN), BIOSIS (STN), WPIDS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 88/01861, A1 (BAXTER TRAVENOL LABORATORIES, INC.), 24. 3月. 1988 (24. 03. 88), 第7頁第1行—第8頁第24行, 第II表, 第III表及び請求項4参照, & EP, 283513, A1 & US, 4920098, A	1-6
X	JP, 5-15339, A (テルモ株式会社), 26. 1月. 1993 (26. 01. 93), 比較例1, 実験2及び段落0023参照, ファミリーなし	1-7
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 07. 03. 00	国際調査報告の発送日 21.03.00	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 大宅 郁治 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 9639

## C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 62-224259, A (株式会社三和化学研究所), 2. 10月. 1987 (02. 10. 87), 請求の範囲, 産業 上の利用分野, 発明の効果参照, ファミリーなし	1-7
Y	GB, 2113524, A (AJINOMOTO CO., LTD.), 10. 8月. 1983 (10. 08. 83), 全文参照, & JP, 58-126767, A & DE, 3302008, A1 & FR, 2520232, A & US, 4499076, A	1-7
Y	JP, 10-257867, A (日清製油株式会社), 29. 9月. 1998 (29. 09. 98), 請求の範囲, 表2及び表 3参照, ファミリーなし	1-7

PCT

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)  
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 11201	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/00162	国際出願日 (日.月.年) 14.01.00	優先日 (日.月.年) 19.01.99
出願人(氏名又は名称)  株式会社ニッショー		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 \_\_\_\_\_ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. <sup>7</sup> A61K38/38, A61K9/08, A61P1/16, A61P3/00, A23L1/305

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. <sup>7</sup> A61K38/38, A61K9/08, A61P1/16, A61P3/00, A23L1/305

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

MEDLINE (STN), CAPLUS (STN), BIOSIS (STN), WPIDS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 88/01861, A1 (BAXTER TRAVENOL LABORATORIES, INC.), 24. 3月. 1988 (24. 03. 88), 第7頁第1行—第8頁第24行, 第II表, 第III表及び請求項4参照, & EP, 283513, A1 & US, 4920098, A	1-6
X	JP, 5-15339, A (テルモ株式会社), 26. 1月. 1993 (26. 01. 93), 比較例1, 実験2及び段落0023参照, ファミリーなし	1-7

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 03. 00

国際調査報告の発送日

21.03.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大宅 郁治

4C

9639

電話番号 03-3581-1101 内線 3452



## C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 62-224259, A (株式会社三和化学研究所), 2. 10月. 1987 (02. 10. 87), 請求の範囲, 産業 上の利用分野, 発明の効果参照, ファミリーなし	1-7
Y	GB, 2113524, A (AJINOMOTO CO., LTD.), 10. 8月. 1983 (10. 08. 83), 全文参照, & J P, 58-126767, A & DE, 3302008, A1 & FR, 2520232, A & US, 4499076, A	1-7
Y	J P, 10-257867, A (日清製油株式会社), 29. 9月. 1998 (29. 09. 98), 請求の範囲, 表2及び表 3参照, ファミリーなし	1-7





特許協力条約に基づく国際出願  
国際予備審査請求書

第 II 章

出願人は、次の国際出願が特許協力条約に従って国際予備審査の対象とされることを請求し、  
選択資格のある全ての国を選択する。ただし、特段の表示がある場合を除く。

国際予備審査機関記入欄		
国際予備審査機関の確認	請求書の受理の日	
第 I 欄 国際出願の表示	出願人又は代理人の書類記号 11201	
国際出願番号 PCT/JP00/00162	国際出願日 (日. 月. 年) 14. 01. 00	優先日 (最先のもの) (日. 月. 年) 19. 01. 99
発明の名称 アミノ酸含有アルブミン製剤		
第 II 欄 出願人		
氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)		電話番号: 06-6375-6705
株式会社ニッショー NISSHO CORPORATION 〒531-8510 日本国大阪府大阪市北区本庄西3丁目9番3号 9-3, Honjo-nishi, 3-chome, Kita-ku, Osaka-shi, Osaka 531-8510 Japan		ファクシミリ番号: 06-6375-9510
		加入電話番号:
国籍 (国名): 日本国 JAPAN	住所 (国名): 日本国 JAPAN	
氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)		
中村 幸雄 NAKAMURA Yukio 〒531-8510 日本国大阪府大阪市北区本庄西3丁目9番3号 株式会社ニッショー内 c/o NISSHO CORPORATION 9-3, Honjo-nishi, 3-chome, Kita-ku, Osaka-shi, Osaka 531-8510 Japan		
国籍 (国名): 日本国 JAPAN	住所 (国名): 日本国 JAPAN	
氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)		
筒井 康浩 TSUTSUI Yasuhiro 〒531-8510 日本国大阪府大阪市北区本庄西3丁目9番3号 株式会社ニッショー内 c/o NISSHO CORPORATION 9-3, Honjo-nishi, 3-chome, Kita-ku, Osaka-shi, Osaka 531-8510 Japan		
国籍 (国名): 日本国 JAPAN	住所 (国名): 日本国 JAPAN	
<input checked="" type="checkbox"/> その他の出願人が続葉に記載されている。		



第II欄の続き 出願人

この第II欄の続きを使用しないときは、この用紙を国際予備審査請求書に含めないこと。

氏名(名称)及びあて名:(姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

佐藤 誠 SATO Makoto

〒531-8510 日本国大阪府大阪市北区本庄西3丁目9番3号

株式会社ニッショー内

c/o NISSHO CORPORATION

9-3, Honjo-nishi, 3-chome, Kita-ku,

Osaka-shi, Osaka 531-8510 Japan

国籍(国名): 日本国 JAPAN

住所(国名): 日本国 JAPAN

氏名(名称)及びあて名:(姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

国籍(国名):

住所(国名):

氏名(名称)及びあて名:(姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

国籍(国名):

住所(国名):

氏名(名称)及びあて名:(姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

国籍(国名):

住所(国名):



その他の出願人が他の続葉に記載されている。



## 第III 欄 代理人又は共通の代表者、通知のあて名

下記に記載された者は、☐ 代理人 又は ☐ 共通の代表者 として

- ☐ 既に選任された者であって、国際予備審査についても出願人を代理する者である。
- ☐ 今回新たに選任された者である。先に選任されていた代理人又は共通の代表者は解任された。
- ☐ 既に選任された代理人又は共通の代表者に加えて、特に国際予備審査機関に対する手続きのために、今回新たに選任された者である。

氏名（名称）及びあて名：（姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載）

株式会社ニッショー NISSHO CORPORATION  
〒531-8510 日本国大阪府大阪市北区本庄西3丁目9番3号  
9-3, Honjo-nishi, 3-chome, Kita-ku,  
Osaka-shi, Osaka 531-8510 Japan  
知財部 樋口 しげり HIGUCHI Shigeri  
Intellectual Property Division.

電話番号：

06-6375-6705

ファクシミリ番号：

06-6375-9510

加入電話番号：

☒ 通知のためのあて名：代理人又は共通の代表者が選任されておらず、上記枠内に特に通知が送付されるあて名を記載している場合は、レ印を付す

## 第IV 欄 国際予備審査に対する基本事項

補正に関する記述：\*

1. 出願人は、次のものを基礎として国際予備審査を開始することを希望する。

- ☐ 出願時の国際出願を基礎とすること。
- ☒ 明細書に関して ☐ 出願時のものを基礎とすること。
- ☒ 請求の範囲に関して ☒ 特許協力条約第34条の規定に基づいてなされた補正を基礎とすること。
- ☐ 図面に関して ☐ 出願時のものを基礎とすること。
- ☐ 特許協力条約第19条の規定に基づいてなされた補正（添付した説明書も含む）を基礎とすること。
- ☒ 特許協力条約第34条の規定に基づいてなされた補正を基礎とすること。
- ☐ 出願時のものを基礎とすること。
- ☐ 特許協力条約第34条の規定に基づいてなされた補正を基礎とすること。

2. ☐ 出願人は、特許協力条約第19条の規定に基づく請求の範囲に関する補正を差し替えることによって考慮されることを望む。

3. ☐ 出願人は、国際予備審査の開始が優先日から20月経過まで延期されることを望む（ただし、国際予備審査機関が、特許協力条約第19条の規定に基づき行われた補正書の受領、又は当該補正を希望しない旨の出願人からの通知を受領した場合を除く（規則69.1(d)））。

（この口は、特許協力条約第19条の規定に基づく期間が満了していない場合にのみ、レ印を付すことができる。）

\* 記入がない場合は、1) 補正がないか又は国際予備審査機関が補正（原本又は写し）を受領していないときは、出願時の国際出願を基礎に予備審査が開始され、2) 国際予備審査機関が、見解書又は予備審査報告書の作成開始前に補正（原本又は写し）を受領したときは、これらの補正を考慮して予備審査が開始又は続行される。

国際予備審査を行うための言語は、日本語であり、

- ☒ 国際出願の提出時の言語である。
- ☐ 国際調査のために提出した翻訳文の言語である。
- ☐ 国際出願の公開の言語である。
- ☐ 国際予備審査の目的のために提出した翻訳文の言語である。

## 第V 欄 国 の 選 択

出願人は、選択資格のある全ての指定国（即ち、既に出願人によって指定されており、かつ特許協力条約第2章に拘束されている国）を選択する。

ただし、出願人は次の国の選択を希望しない。：



第VI欄 国際出願 月日 合 計 欄

この国際予備審査請求書には、国際予備審査のために、第IVに記載する言語による書類が添付されている。

- |  |     |
|--|-----|
| 1. 国際出願の翻訳文                                    | 枚   |
| 2. 特許協力条約第34条の規定に基づく補正書                        | 12枚 |
| 3. 特許協力条約第18条の規定に基づく訂正書<br>(又は、要求された場合は翻訳文)の写し | 枚   |
| 4. 特許協力条約第19条の規定に基づく説明書<br>(又は、要求された場合は翻訳文)の写し | 枚   |
| 5. 書簡  | 枚   |
| 6. その他 (書類名を具体的に記載する) :                        | 枚   |

国際予備審査機関記入欄

受 領 未 受 領

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

この国際予備審査請求書には、さらに下記の書類が添付されている。

- |   |  |
|---|--|
| 1. <input checked="" type="checkbox"/> 手数料計算用紙          | 3. <input type="checkbox"/> 包括委任状の写し             |
| <input checked="" type="checkbox"/> 納付した手数料に相当する特許印紙を   | 4. <input type="checkbox"/> 記名押印 (署名) に関する説明書    |
| <input checked="" type="checkbox"/> 国際事務局の口座への振込を証明する書面 | 5. <input type="checkbox"/> マイクロフィルム又はディスクの複製列表  |
| 2. <input type="checkbox"/> 別個の記名押印された委任状               | 6. <input type="checkbox"/> その他 (書類名を具体的に記載する) : |

第VII欄 提出書類の署名、押印欄

各人の氏名 (名称) を記載し、その次に押印する。

株式会社ニッショー  
中村 幸雄  
筒井 康浩  
佐藤 誠



1. 国際予備審査請求書の実際の受理の日

国際予備審査機関記入欄

2. 規則 80.1(b)の規定による国際予備審査請求書の受理の日の訂正後の日付

3. ☐ 優先日から19月を経過後の国際予備審査請求書の受理。ただし、以下の4、5の項目にはあてはまらない。

☐ 出願人に通知した。

4. ☐ 規則 80.5により延長が認められている優先日から19月の期間内の国際予備審査請求書の受理

5. ☐ 優先日から19月を経過後の国際予備審査請求書の受理であるが規則82により認められる。

国際事務局記入欄

国際予備審査請求書の国際予備審査機関からの受領の日:





P C T

手 数 料 計 算 用 紙

国 際 予 備 審 査 請 求 書 の 附 属 書

<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">           国際出願番号  <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">PCT/JP00/00162</div> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;">           出願人又は代理人の書類記号  <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">11201</div> </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">           国際予備審査機関記入欄    </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;">           国際予備審査機関の日付印    </div>
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;">           出願人  <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">株式会社ニッショー</div> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <p style="text-align: center; margin-bottom: 10px;">所定の手数料の計算</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-start;"> <div style="width: 40%;"> <p>1. 特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律（国内法） 第18条第1項第4号の規定による手数料 （予備審査請求料）（注1）</p> </div> <div style="width: 55%; text-align: right;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">28, 000</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block; width: 20px; text-align: center;">円</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block; width: 20px; text-align: center;">P</div> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-start; margin-top: 20px;"> <div style="width: 40%;"> <p>2. 取扱手数料（注2）</p> </div> <div style="width: 55%; text-align: right;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">16, 500</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block; width: 20px; text-align: center;">円</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block; width: 20px; text-align: center;">H</div> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-start; margin-top: 20px;"> <div style="width: 40%;"> <p>3. 所定の手数料の合計</p> <p style="margin-top: 10px;">P及びHに記入した金額を加算し、合計額を合計に記入</p> </div> <div style="width: 55%; text-align: right;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block; margin-bottom: 5px;">44, 500</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block; width: 20px; text-align: center;">円</div> </div> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 5px; text-align: center;"> <div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100%;"> <span>合</span> <span>計</span> </div> </div> </div>	

（注1）法第18条第1項第4号の規定による手数料については、特許印紙をもって納付しなければならない。

（注2）取扱手数料については、国際予備審査機関である日本国特許庁の長官が告示する国際事務局の口座への振り込みを証明する書面を提出することにより納付しなければならない。



## PCT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

NISSHO CORPORATION  
Shigeri, Higuchi  
Nissho Corporation  
Intellectual Property Division  
9-3, Honjo-nishi 3-chome  
Kita-ku, Osaka-shi, Osaka 531-8510  
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 10 April 2000 (10.04.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 11201	
International application No. PCT/JP00/00162	International filing date (day/month/year) 14 January 2000 (14.01.00)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 19 January 1999 (19.01.99)
Applicant NISSHO CORPORATION et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
19 Janu 1999 (19.01.99)	11/10628	JP	31 Marc 2000 (31.03.00)

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Form PCT/IB/304 (July 1998)

Authorized officer

Y. KUWAKURA

Telephone No. (41-22) 338.83.38



# PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

## NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

NISSHO CORPORATION  
Shigeri, Higuchi  
Nissho Corporation  
Intellectual Property Division  
9-3, Honjo-nishi 3-chome  
Kita-ku, Osaka-shi, Osaka 531-8510  
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 27 July 2000 (27.07.00)		
Applicant's or agent's file reference 11201		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/JP00/00162	International filing date (day/month/year) 14 January 2000 (14.01.00)	
		Priority date (day/month/year) 19 January 1999 (19.01.99)
Applicant NISSHO CORPORATION et al		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:  
JP,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:  
EP

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 27 July 2000 (27.07.00) under No. WO 00/43035

### REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

### REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer  J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38



## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED  
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

NISSHO CORPORATION  
Shigeri, Higuchi  
Nissho Corporation  
Intellectual Property Division  
9-3, Honjo-nishi 3-chome  
Kita-ku, Osaka-shi, Osaka 531-8510  
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 27 July 2000 (27.07.00)		
Applicant's or agent's file reference 11201		IMPORTANT INFORMATION
International application No. PCT/JP00/00162	International filing date (day/month/year) 14 January 2000 (14.01.00)	
		Priority date (day/month/year) 19 January 1999 (19.01.99)
Applicant NISSHO CORPORATION et al		

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE  
National : JP, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

None

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" **before the expiration of 30 months from the priority date** before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed **until 31 months from the priority date** for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer: J. Zahra Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	--





## PCT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF  
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

NISSHO CORPORATION  
Shigeri, Higuchi  
Nissho Corporation  
Intellectual Property Division  
9-3, Honjo-nishi 3-chome  
Kita-ku, Osaka-shi, Osaka 531-8510  
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 03 February 2000 (03.02.00)	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>
Applicant's or agent's file reference 11201	International application No. PCT/JP00/00162

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

NISSHO CORPORATION (for all designated States except US)  
NAKAMURA, Yukio et al (for US)

International filing date : 14 January 2000 (14.01.00)  
Priority date(s) claimed : 19 January 1999 (19.01.99)  
Date of receipt of the record copy  
by the International Bureau : 28 January 2000 (28.01.00)  
List of designated Offices :

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE  
National : JP, US

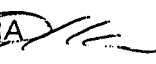
**ATTENTION**

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- ☒ time limits for entry into the national phase  
☒ confirmation of precautionary designations  
☒ requirements regarding priority documents

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

<p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No. (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer:</p> <p>Y. KUWAHARA </p> <p>Telephone No. (41-22) 338.83.38</p>
---	--



## INFORMATION ON TIME LIMITS FOR ENTERING THE NATIONAL PHASE

The applicant is reminded that the "national phase" must be entered before each of the designated Offices indicated in the Notification of Receipt of Record Copy (Form PCT/IB/301) by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by the applicable national laws.

The time limit for performing these procedural acts is **20 MONTHS** from the priority date or, for those designated States which the applicant elects in a demand for international preliminary examination or in a later election, **30 MONTHS** from the priority date, provided that the election is made before the expiration of 19 months from the priority date. Some designated (or elected) Offices have fixed time limits which expire even later than 20 or 30 months from the priority date. In other Offices an extension of time or grace period, in some cases upon payment of an additional fee, is available.

In addition to these procedural acts, the applicant may also have to comply with other special requirements applicable in certain Offices. **It is the applicant's responsibility** to ensure that the necessary steps to enter the national phase are taken in a timely fashion. Most designated Offices do not issue reminders to applicants in connection with the entry into the national phase.

For detailed information about the procedural acts to be performed to enter the national phase before each designated Office, the applicable time limits and possible extensions of time or grace periods, and any other requirements, see the relevant Chapters of Volume II of the PCT Applicant's Guide. Information about the requirements for filing a demand for international preliminary examination is set out in Chapter IX of Volume I of the PCT Applicant's Guide.

GR and ES became bound by PCT Chapter II on 7 September 1996 and 6 September 1997, respectively, and may, therefore, be elected in a demand or a later election filed on or after 7 September 1996 and 6 September 1997, respectively, regardless of the filing date of the international application. (See second paragraph above.)

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

## CONFIRMATION OF PRECAUTIONARY DESIGNATIONS

This notification lists only specific designations made under Rule 4.9(a) in the request. It is important to check that these designations are correct. Errors in designations can be corrected where precautionary designations have been made under Rule 4.9(b). The applicant is hereby reminded that any precautionary designations may be confirmed according to Rule 4.9(c) before the expiration of 15 months from the priority date. If it is not confirmed, it will automatically be regarded as withdrawn by the applicant. There will be no reminder and no invitation. Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying the designated State concerned (with an indication of the kind of protection or treatment desired) and the payment of the designation and confirmation fees. Confirmation must reach the receiving Office within the 15-month time limit.

## REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS

For applicants who have not yet complied with the requirements regarding priority documents, the following is recalled.

Where the priority of an earlier national, regional or international application is claimed, the applicant must submit a copy of the said earlier application, certified by the authority with which it was filed ("the priority document") to the receiving Office (which will transmit it to the International Bureau) or directly to the International Bureau, before the expiration of 16 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before that date of international publication of the international application, in which case that document will be considered to have been received by the International Bureau on the last day of the 16-month time limit (Rule 17.1(a)).

Where the priority document is issued by the receiving Office, the applicant may, instead of submitting the priority document, request the receiving Office to prepare and transmit the priority document to the International Bureau. Such request must be made before the expiration of the 16-month time limit and may be subjected by the receiving Office to the payment of a fee (Rule 17.1(b)).

If the priority document concerned is not submitted to the International Bureau or if the request to the receiving Office to prepare and transmit the priority document has not been made (and the corresponding fee, if any, paid) within the applicable time limit indicated under the preceding paragraphs, any designated State may disregard the priority claim, provided that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 16-month time limit is the filing date of the earliest application whose priority is claimed.



## PCT

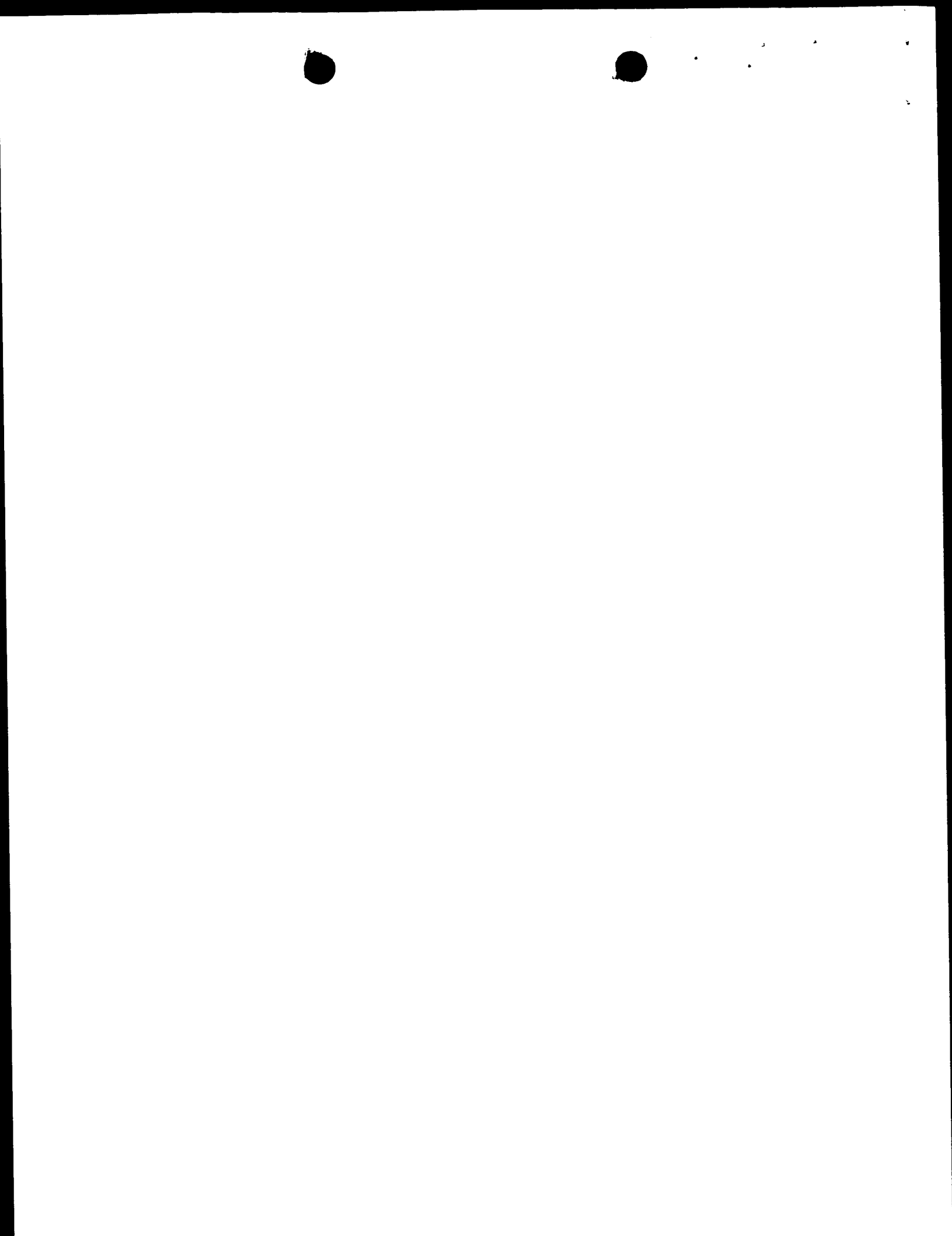
## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 11201	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/00162	International filing date (day/month/year) 14 January 2000 (14.01.00)	Priority date (day/month/year) 19 January 1999 (19.01.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 38/38, 9/08, A61P 1/16, 3/00, A23L 1/305		
Applicant NISSHO CORPORATION		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>10</u> sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 09 May 2000 (09.05.00)	Date of completion of this report 06 February 2001 (06.02.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/00162

## I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
pages 1,4,9-18, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages 2,2/1,3,5,6,6/1,7,7/1,8, filed with the letter of 09 May 2000 (09.05.2000)
- ☒ the claims:  
pages 3,4,7, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages 1,2,5,6, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.





# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/JP 00/00162

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-7	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-7	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-7	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

(Documents cited in the international search report)

- Document 1: WO, 88/01861, A1 (Baxter Travenol Laboratories, Inc.), 24 March 1988 (24.03.88)
- Document 2: JP, 5-15339, A (Terumo Corp.), 26 January 1993 (26.01.93)
- Document 3: JP, 62-224259, A (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.), 2 October 1987 (02.10.87)
- Document 4: GB, 2113524, A (Ajinomoto Co., Ltd.), 10 August 1983 (10.08.83)
- Document 5: JP, 10-257867, A (Nisshin Oil Mills, Ltd.), 29 September 1998 (29.09.98)

(Explanation)

Document 1 discloses a composition which contains lactalbumin and is adjusted to have a high content of branched-chain amino acids.

Documents 3 and 5 disclose preparations containing albumin from milk, such as lactalbumin, used for treating hepatic disorders and associated hypoalbuminaemia. These preparations contain added amino acids and are adjusted to a high Fischer ratio in order to prevent hepatic encephalopathy.

Document 2 discloses nutrient preparations which include protein into which branched-chain amino acids have



been introduced, for liver disease patients.

Document 4 discloses amino acid compositions with a high Fischer ratio, with increased contents of branched-chain amino acids.

Documents 1-5 do not specifically mention serum albumin. Therefore, the inventions of Claims 1-7 are novel.

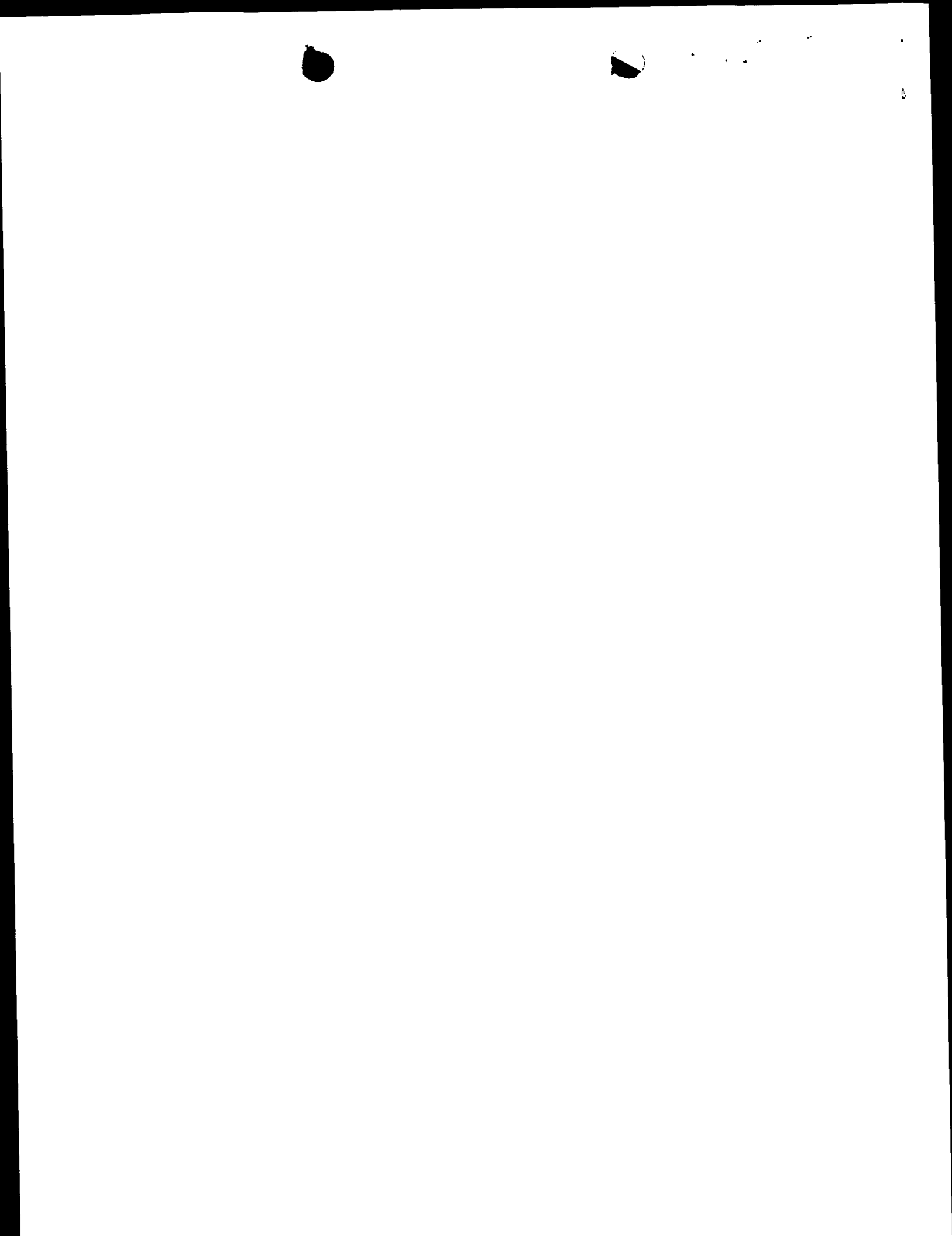
The compositions described in Documents 2-4 supply amino acids to correct an amino acid imbalance in patients with liver disease such as hepatic encephalopathy or hepatic insufficiency. When amino acids are being used almost exclusively as an energy source, supplying branched-chain amino acids, which are not readily metabolized in the liver, helps to maintain a balance in amino acid metabolism and promote recovery from the aforementioned hepatic problems (see, e.g., Document 2, paragraphs [0002]-[0003]).

In this respect, the invention of the present application and the inventions disclosed in Documents 2-4 address a common problem.

Document 3 indicates that albumin can also be added to such compositions. Document 3 does not specifically indicate that the use of serum albumin is to be avoided, and serum albumin is readily available to a person skilled in the art; therefore, the selection of serum albumin would be obvious to a person skilled in the art.

Practical adjustment of the Fischer ratio by adding amino acids would also be obvious to a person skilled in the art from reference to Document 4 or Document 5.

Moreover, neither the description of the invention nor the written reply presents data demonstrating that the use of serum albumin is particularly superior to the use



of other albumins, so there is no evidence that the invention of the present application has a surprising advantageous effect.

Therefore, the invention described in Claims 1-7 does not involve an inventive step.

Although, as discussed above, preparations simply containing serum albumin and amino acids cannot in general be considered to involve an inventive step, as stated by the applicant in the written reply, if it assumed that the inventions disclosed in Documents 2-4 are intended for oral administration then they do differ from preparations for intravenous administration given as an example in the present application. Moreover, the description indicates that when administered intravenously the therapeutic effect on hepatic encephalopathy of preparations described in the present application is much stronger than with oral administration because the added serum albumin does not undergo digestion (Table 4-7).

Therefore, there are grounds for recognizing an inventive step specifically for intravenous administration.

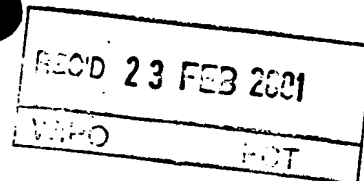
The invention described in Claims 1-7 is industrially applicable.



PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]



出願人又は代理人 の書類記号 11201	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/00162	国際出願日 (日.月.年) 14.01.00	優先日 (日.月.年) 19.01.99
国際特許分類(IPC) Int. Cl. 7 A61K38/38, A61K9/08, A61P1/16, A61P3/00, A23L1/305		
出願人(氏名又は名称) 株式会社ニッショー		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。	
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 4 ページからなる。  <input checked="" type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で 10 ページである。	
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。  I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見	

国際予備審査の請求書を受理した日 09.05.00	国際予備審査報告を作成した日 06.02.01	
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 新留 豊 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 9639





## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
 PCT規則70.16, 70.17)

☐ 出願時の国際出願書類

☒ 明細書 第 1, 4, 9-18 ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書 第 2, 2/1, 3, 5, 6, 6/1, 7, 7/1, 8 ページ、 09.05.00 付の書簡と共に提出されたもの

☒ 請求の範囲 第 3, 4, 7 項、 出願時に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
 請求の範囲 第 1, 2, 5, 6 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)



## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性(N)

請求の範囲

1-7

有

請求の範囲

無

進歩性(IS)

請求の範囲

有

請求の範囲

1-7

無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲

1-7

有

請求の範囲

無

## 2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

(国際調査報告に記載された文献)

文献1: WO, 88/01861, A1 (BAXTER TRAVENOL LABORATORIES, INC.),  
24. 3月. 1988 (24. 03. 88)文献2: JP, 5-15339, A (テルモ株式会社),  
26. 1月. 1993 (26. 01. 93)文献3: JP, 62-224259, A (株式会社三和化学研究所),  
2. 10月. 1987 (02. 10. 87)文献4: GB, 2113524, A (AJINOMOTO CO., LTD.),  
10. 8月. 1983 (10. 08. 83)文献5: JP, 10-257867, A (日清製油株式会社),  
29. 9月. 1998 (29. 09. 98)

(説明)

文献1には、ラクトアルブミンを含有し、さらに分岐鎖アミノ酸含量が高くなるように調節された組成物が記載されている。

文献3、5には、ラクトアルブミン等、乳由来のアルブミンを含む、肝障害及びそれに関連する低アルブミン血症の治療に用いる製剤が記載されている。この製剤には、さらに、アミノ酸が添加されており、肝性脳症の防止のため、Fischer比が高くなるように調節されている。

文献2には、分岐鎖アミノ酸を導入したタンパク質を含む、肝疾患栄養剤が記載されている。

文献4には、分岐鎖アミノ酸の含量を増やした、高Fischer比のアミノ酸組成物が記載されている。

文献1-5には、アルブミンを血清アルブミンに特定する記載はない。  
よって、請求の範囲1-7に係る発明は、新規性を有する。

(以下、補充欄に続く)



補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 V 欄の続き

文献2-4に記載の組成物は、肝性脳症、肝不全等の肝疾患における、アミノ酸インバランスに対し、適切なアミノ酸の供給を行うものである。この場合、ほとんどのアミノ酸がエネルギーとして消費されるところ、肝臓で代謝されにくい分岐鎖アミノ酸を供給することにより、アミノ酸の代謝バランスを維持し、もって上記肝疾患からの回復を促進しようとするものである（例えば、文献2の段落0002-0003参照）。

この点において、本願発明と、文献2-4に記載の発明は共通の課題を有する。

一方、文献3に記載のとおり、このような組成物にアルブミンを添加しうる。そして、文献3には特に血清アルブミンの使用を妨げる記載はなく、また、血清アルブミンが当業者に入手可能なものである。よって、アルブミン成分として血清アルブミンを選択することは、当業者に自明である。

さらに、アミノ酸添加によるFischer比の実際の調整は、文献4、あるいは5に記載事項を参酌すれば、当業者に自明のことである。

そして、明細書にも、答弁書にも、血清アルブミンを用いた方が、他のアルブミンを用いた場合よりも格別優れていることを裏付けるデータが示されていないので、この本願発明の顕著な効果も認められない。

よって、請求の範囲1-7に係る発明は進歩性を有さない。

なお、上述のように、一般的には、単に血清アルブミンとアミノ酸を含有する製剤については、進歩性を認めることができない。

しかし一方で、出願人が答弁書で主張するとおり、文献2-4に記載の発明は経口投与を想定するものであれば、静脈投与される本願の実施例に記載の製剤とは異なる。そして、静脈投与された場合、本願の製剤は経口投与の場合と異なり、添加された血清アルブミンが消化されず、脳性肝症に対する治療効果を著しく増強していることは明細書に示されている（表4-7）。

したがって、静脈投与されることに限定した場合には、進歩性を認めうる余地がある。

請求の範囲1-7に係る発明は、産業上の利用可能性を有する。



不均衡が注目されている。この血漿遊離アミノ酸パターンの不均衡が、血液脳関門を介して、脳内へのアミノ酸輸送に異常をきたし、脳内での神経伝達物質の正常な産生を阻害し、偽性神経伝達物質を産生するなど、脳内のアミノ酸代謝異常をきたす。その結果、肝性脳症が発生するという説がある。

そこで、新しい治療法としては、分岐鎖アミノ酸を多く含み、芳香族アミノ酸を減少させたアミノ酸製剤を投与することが行われており（特公平 3-28403 号公報、特開平 1-83017 号公報、特開平 3-127737 号公報）、このような組成を有する製剤が肝性脳症治療剤として上市されている（J J P E N, 11(9), 1137, 1989）。しかし、このようなアミノ酸製剤も、急性肝不全での脳症の治療効果は約 46% にすぎず、その効果は十分とはいえない（新薬と臨床、31, 175-185, 1982）。

一方、本発明者らはこのような肝障害疾患時には血清アルブミンを補給して、血中アルブミン濃度を回復しておけば、アミノ酸製剤として投与されたアミノ酸はアルブミン合成に消費されることなく、アミノ酸インバランス状態をスムーズに改善することができ、その結果、肝性脳症時の脳内アミノ酸代謝異常を速やかに改善することができる考えた。

本発明の目的は、従来のアミノ酸製剤における肝性脳症の発症防止と症状の改善効果を増強した血清アルブミン製剤を提供することにある。

#### 発明の開示

本発明者らは、上記目的を達成するため、種々検討したところ、分岐鎖アミノ酸を含むアミノ酸製剤に血清アルブミンを添加することにより、肝性脳症に対して優れた治療効果を奏することを見い出した。すなわち、補給された血清アルブミンによって、血中アルブミン濃度を正常状態に回復すれば、同時に投与されたアミノ酸が肝臓で血清アルブミンなどの





2/1

蛋白質合



成に消費されることなく、アミノ酸不均衡を解消することを見出し、本発明に到達した。

すなわち、本発明は血清アルブミンを含有し、かつ、分岐鎖アミノ酸を含む複数のアミノ酸および水を含有するアミノ酸含有アルブミン製剤  
5 である。

本発明において、分岐鎖アミノ酸としては、側鎖に分岐アルキル基を有するアミノ酸、すなわち、L-バリン、L-ロイシン、L-イソロイシンがあり、これらのアミノ酸はいずれも使用する。他のアミノ酸としては、脂肪族アミノ酸である直鎖アミノ酸（グリシン、L-アラニン）、  
10 ヒドロキシアミノ酸（L-セリン、L-トレオニン）、酸性アミノ酸（L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸）、アミド型アミノ酸（L-アルパラギン、L-グルタミン）、塩基性アミノ酸（L-リジン、L-ヒドロキシリジン、L-アルギニン）、含硫アミノ酸（L-システイン、L-シスチン、L-メチオニン）があり、さらに、芳香族アミノ酸（L-  
15 フェニルアラニン、L-チロシン）、複素環式アミノ酸（L-トリプトファン、L-ヒスチジン）、複素環式イミノ酸（L-プロリン）などがある。これらのアミノ酸も1種またはそれ以上を使用する。これらのアミノ酸は、例えば、塩酸塩、酢酸塩などの塩として用いることができる。

分岐鎖アミノ酸を含む複数のアミノ酸の含有量は、製剤に対して、  
20 5～10 w/v%である。全アミノ酸含有量に対する分岐鎖アミノ酸含有量は、30 w/v%以上であり、Fischer比（分岐鎖アミノ酸/[フェニルアラニン+チロシン]（モル比））が20以上である。アミノ酸の含有量が5 w/v%未満であると、肝疾患に対する治療効果が十分に発揮できない。また、10 w/v%を超えると、アミノ酸量が多くなり、水に溶解しないなど、調製が困難となる。一方、分岐鎖アミノ酸  
25 含有量が30 w/v%未満であると、肝不全治療に対する分岐鎖アミノ



表 1

アミノ酸組成（全アミノ酸に対する重量比）：

アミノ酸	含量比（w/w %）
L-トレオニン	2.0～6.0
L-セリン	2.0～8.0
L-プロリン	2.0～11.0
L-システイン	0～2.0
グリシン	1.0～12.0
L-アラニン	4.0～12.0
L-バリン	10.0～14.0
L-メチオニン	0～2.0
L-イソロイシン	8.0～16.0
L-ロイシン	10.0～17.0
L-フェニルアラニン	0～2.0
L-トリプトファン	0～2.0
L-リジン	3.0～10.0
L-ヒスチジン	1.0～5.0
L-アルギニン	7.0～21.0
L-アスパラギン酸	0～3.0
L-グルタミン酸	0～6.0

上記アミノ酸を含む溶液としては、従来から公知である薬剤、例えば、

- 5 アミノレバン（大塚製薬工場製、モリヘパミン（ヘキスト・マリオン・ルセル製）などが例示される。これらの製剤の組成は既に公知である。

本発明に使用する血清アルブミンは、動物由来の血清アルブミン、遺伝子工学的に生産される血清アルブミンなど、特に限定されない。しかし、抗原性の面から、ヒト由来の血清アルブミンが望ましい。ヒト由来の血清アルブミンとしては、ヒト血清から精製されたアルブミン、遺伝子工学的に生産されたヒト血清アルブミンなどが例示されるが、通常、医療用として用いられる血清アルブミンと同等のものであれば良い。また、ウイルス不活性化のため、加熱処理された血清アルブミンが好ましい。加熱処理する際、熱に対する血清アルブミンの安定



性を高めるため、適切な安定化剤を添加することが好ましい。該安定化剤としては、具体的には、N-アセチルトリプトファンナトリウムやカプリル酸ナトリウムなどが挙げられる。さらに、本発明においては、ウイルス混入を避ける目的で、遺伝子工学的に生産された血清アルブミンの5 使用が好適である。遺伝子組換え技術により得られる血清アルブミンの製法については、特に限定されない。通常、血清アルブミンをコードする遺伝子をベクターに挿入し、該ベクターで宿主となる細胞、例えば、酵母、大腸菌あるいは動物細胞などを形質転換し、形質転換された細胞を培養して、遺伝子組換えアルブミンを採取する。血清アルブミンは培養10 上清あるいは培養細胞から、単離、精製される。血清アルブミンの純度は総蛋白質の99%以上であることが好ましい。

本発明に用いる血清アルブミンの量は、その製剤中に0.01~3w/v%であり、好ましくは、0.1~1.0w/v%である。血清アルブミン含有量が0.01w/v%未満であると、肝疾患に対して治療効果が増強されない。また、血清アルブミン含有量が3w/v%を超える製剤を急速に大量投与すると、心過負荷などの循環障害および肺浮腫を15 起こす可能性がある。

本発明の製剤は、上記アミノ酸および血清アルブミンを含有する水溶液または用時溶解可能である固形剤であり、無菌水溶液の形態で調製さ20 れる。通常、注射用蒸留水にこれらの成分を溶解する。したがって、該製剤は、ヒト体液のpHを考慮して、pHは、5.0~7.4、好ましくはpH6.0~7.4である。pH調整剤としては、塩酸、酢酸、クエン酸、リンゴ酸などの酸を使用する。

また、本発明の血清アルブミン製剤には、必要量のビタミン、例えば、25 ビタミンA、B1、B2、B6、C、D、E、ニコチン酸、パントテン酸、ビオチン、葉酸などのビタミン類およびビタミン様化合物、ナトリ





ウム、



カリウム、カルシウムクロル、リンなどでの電解質、ならびに鉄、亜鉛、マンガン、銅、ヨウ素、セレンなどの微量元素を添加することができる。

さらに糖、例えばマルトース、フラクトース、キシリトールなど、ならびに脂質、例えば、大豆油、綿実油、ゴマ油などの栄養素を添加する

5 ことができる。

その他、亜硫酸水素ナトリウムなどの安定化剤など、または人体に投与可能な他の物質を添加することができる。

本発明のアルブミン製剤としては、1剤型（例えば、全組成を溶解した1液剤）、または2剤型（例えば、アミノ酸を溶解した液剤と固形アル  
10 ブミン製剤との2剤型）などがある。

本発明のアルブミン製剤を収容する容器としては、例えば、1～2室からなるプラスチック製バッグ、または1～2個のガラス容器あるいは1室からなるプラスチック製バッグがあり、その他として、プラスチック製バッグとガラス容器の組み合わせがある。その一例として、本発明  
15 のアルブミン製剤の全成分を注射用蒸留水に溶解して、プラスチック製バッグの1室に充填してもよいし、その成分を分けて上下の2室に充填してもよい。具体的には、容器は通称ダブルバッグといわれる柔軟なプラスチック製バッグであって、このバッグは手で強く押さえることにより容易に剥離する帯状の熱溶着されたシールにより隔離された上下の2  
20 室を有する容器である。各室には薬剤注入口または排出口が設けられている。このバッグの下室にアミノ酸を含む溶液を充填し、血清アルブミンを粉末、固形あるいは溶液として、上室に充填する。その他の容器としては注射筒あるいはプレフィルドシリンジがあり、血清アルブミンの溶液をこれらに充填した剤型と、アミノ酸溶液をバッグに充填した剤型  
25 をキット製剤としても用いることができる。

本発明の製剤を製造するには、上記アミノ酸を含む溶液に血清アルブ



● 7/1

ミン、



例えば血清アルブミン水溶液あるいは凍結乾燥血清アルブミンを添加する方法がある。

- 本発明のそれぞれの成分を含有する薬剤は滅菌する必要がある。滅菌法としては、通常の高圧蒸気滅菌法、低温加熱滅菌法、濾過滅菌法など
- 5 を単独あるいは組み合わせて用いることができる。

- なお、本発明のアルブミン製剤は、末梢静脈内または中心静脈内等へ経静脈内投与され、一般には、1日、成人1人当たり、約100～2000ml、好ましくは約500～1000mlを目安として、これを1
- 10 日当たり1～2回に分けて、投与すべき患者の病態、栄養状態、年齢、体重等を考慮して、適宜、増減させて使用する。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例を用いて、本発明を詳細に説明する。

#### 製造例 1

- 15 下記組成を有するアルブミン製剤を調製した。

アミノ酸溶液（組成は表2に記載）	500ml
------------------	-------

ラット血清アルブミン（RSA、シグマ社製）	1g
-----------------------	----

- 上記処方に従い、溶解後、1.0N塩酸を用いてpHを6.6～7.4に調製した。浸透圧比は2.8～3.2であった。この薬液を500
- 20 ml用点滴瓶に注入し、ゴム栓をして、60℃、10時間、加熱滅菌した。滅菌後の薬液はpH6.6～7.4、浸透圧比2.8～3.3であった。





## 請 求 の 範 囲

1. (補正後) 血清アルブミンを含有し、かつ、分岐鎖アミノ酸を含む複  
5 数のアミノ酸および水を含有するアミノ酸含有アルブミン製剤。
2. (補正後) 血清アルブミンの含有量が、 $0.01 \sim 1.0 \text{ w/v} \%$ で  
ある請求項1記載のアルブミン製剤。
3. 分岐アミノ酸を含む複数のアミノ酸の含有量が、 $5 \sim 10 \text{ w/v} \%$   
である請求項1記載のアルブミン製剤。
- 10 4. 全アミノ酸含有量に対する分岐鎖アミノ酸含有量が、 $30 \text{ w/w} \%$   
以上であり、Fischer比(分岐鎖アミノ酸/[フェニルアラニン  
+チロシン])(モル比))が $20 \%$ 以上である請求項1記載のアルブミン  
製剤。
5. (補正後) 血清アルブミンの含有量が、 $0.01 \sim 1.0 \text{ w/v} \%$ で  
15 あり、分岐鎖アミノ酸を含む複数のアミノ酸の含有量が、 $5 \sim 10 \text{ w/v} \%$   
であり、全アミノ酸含有量に対する分岐鎖アミノ酸含有量が、 $30$   
 $\text{w/w} \%$ 以上であり、さらにFischer比(分岐鎖アミノ酸/[フ  
ェニルアラニン+チロシン])(モル比))が $20 \%$ 以上である請求項1記  
載のアルブミン製剤。
- 20 6. (補正後) 血清アルブミンの含有量が、 $0.01 \sim 1.0 \text{ w/v} \%$ で  
あり、分岐鎖アミノ酸を含む複数のアミノ酸の含有量が、 $5 \sim 10 \text{ w/v} \%$   
であり、全アミノ酸含有量に対する分岐鎖アミノ酸含有量が、 $30$   
 $\text{w/w} \%$ 以上であり、さらにFisher比(分岐鎖アミノ酸/[フェ  
ニルアラニン+チロシン])(モル比))が $20 \%$ 以上であり、かつ、下  
25 記アミノ酸組成を有するアルブミン製剤。



## 特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 2000年01月04日（04.01.2000）火曜日 16時01分32秒

0	受理官庁記入欄	
0-1	国際出願番号	
0-2	国際出願日	
0-3	(受付印)	
0-4	様式-PCT/RO/101 この特許協力条約に基づく国際出願願書は、 0-4-1 右記によって作成された。	PCT-EASY Version 2.90 (updated 15.10.1999)
0-5	申立て 出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。	
0-6	出願人によって指定された受理官庁	日本国特許庁 (RO/JP)
0-7	出願人又は代理人の書類記号	11201
I	発明の名称	アミノ酸含有アルブミン製剤
II	出願人 この欄に記載した者は II-1 右の指定国についての出願人である。 II-2 II-4ja 名称 II-4en Name II-5ja あて名: II-5en Address: II-6 国籍 (国名) II-7 住所 (国名) II-8 電話番号 II-9 ファクシミリ番号 II-10 電子メール	出願人である (applicant only) 米国を除くすべての指定国 (all designated States except US) 株式会社ニッショー NISSHO CORPORATION 531-8510 日本国 大阪府 大阪市北区本庄西 3丁目9番3号 9-3, Honjo-nishi, 3-chome, Kita-ku Osaka-shi, Osaka 531-8510 Japan 日本国 JP 日本国 JP 06-6375-6705 06-6375-9510 higuchi_atok@star.nissho.co.jp



III-1 III-1-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only)
III-1-2	右の指定国についての出願人である。	
III-1-4ja III-1-4en III-1-5ja	氏名(姓名) Name (LAST, First) あて名:	中村 幸雄 NAKAMURA, Yukio 531-8510 日本国 大阪府 大阪市北区本庄西 3丁目9番3号 株式会社ニッショー内
III-1-5en	Address:	c/o NISSHO CORPORATION 9-3, Honjo-nishi, 3-chome, Kita-ku Osaka-shi, Osaka 531-8510 Japan
III-1-6 III-1-7	国籍(国名) 住所(国名)	日本国 JP 日本国 JP
III-2 III-2-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only)
III-2-2	右の指定国についての出願人である。	
III-2-4ja III-2-4en III-2-5ja	氏名(姓名) Name (LAST, First) あて名:	筒井 康浩 TSUTSUI, Yasuhiro 531-8510 日本国 大阪府 大阪市北区本庄西 3丁目9番3号 株式会社ニッショー内
III-2-5en	Address:	c/o NISSHO CORPORATION 9-3, Honjo-nishi, 3-chome, Kita-ku Osaka-shi, Osaka 531-8510 Japan
III-2-6 III-2-7	国籍(国名) 住所(国名)	日本国 JP 日本国 JP
III-3 III-3-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only)
III-3-2	右の指定国についての出願人である。	
III-3-4ja III-3-4en III-3-5ja	氏名(姓名) Name (LAST, First) あて名:	佐藤 誠 SATO, Makoto 531-8510 日本国 大阪府 大阪市北区本庄西 3丁目9番3号 株式会社ニッショー内
III-3-5en	Address:	c/o NISSHO CORPORATION 9-3, Honjo-nishi, 3-chome, Kita-ku Osaka-shi, Osaka 531-8510 Japan
III-3-6 III-3-7	国籍(国名) 住所(国名)	日本国 JP 日本国 JP



IV-1	代理人又は共通の代表者、通知のあて名 代理人又は共通の代表者が選任されておらず、下記枠内に特に通知が送付されるあて名を記載している	通知のあて名 (address for correspondence)
IV-1-1ja IV-1-1en IV-1-2ja	名称 Name あて名:	株式会社ニッショー NISSHO CORPORATION 531-8510 日本国 大阪府 大阪市北区本庄西 3丁目9番3号 知財部 樋口しげり
IV-1-2en	Address:	Ms Shigeri Higuchi, NISSHO CORPORATION, Intellectual Property Division 9-3, Honjo-nishi, 3-chome, Kita-ku Osaka-shi, Osaka 531-8510 Japan
IV-1-3	電話番号	06-6375-6705
IV-1-4	ファクシミリ番号	06-6375-9510
IV-1-5	電子メール	higuchi_atok@star.nissho.co.jp
V	国の指定	
V-1	広域特許 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には括弧内に記載する。)	EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE 及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締約国 である他の国
V-2	国内特許 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には括弧内に記載する。)	JP US
V-5	指定の確認の宣言 出願人は、上記の指定に加えて、規則4.9(b)の規定に基づき、特許協力条約のもとで認められる他の全ての国の指定を行う。ただし、V-6欄に示した国の指定を除く。出願人は、これらの追加される指定が確認を条件としていること、並びに優先日から15月が経過する前にその確認がなされない指定は、この期間の経過時に、出願人によって取り下げられたものとみなされることを宣言する。	
V-6	指定の確認から除かれる国	なし (NONE)
VI-1	先の国内出願に基づく優先権主張	
VI-1-1	先の出願日	1999年01月19日 (19.01.1999)
VI-1-2	先の出願番号	特願平11-010628
VI-1-3	国名	日本国 JP
VI-2	優先権証明書送付の請求 上記の先の出願のうち、右記の番号のものについては、出願書類の認証謄本を作成し国際事務局へ送付することを、受理官庁に対して請求している。	VI-1
VII-1	特定された国際調査機関 (ISA)	日本国特許庁 (ISA/JP)







## 特許協力条約に基づく国際出願願書

11201

原本（出願用） - 印刷日時 2000年01月04日（04.01.2000）火曜日 16時01分32秒

VIII	照合欄	用紙の枚数	添付された電子データ
VIII-1	願書	5	-
VIII-2	明細書	18	-
VIII-3	請求の範囲	2	-
VIII-4	要約	1	要約書11201.txt
VIII-5	図面	0	-
VIII-7	合計	26	
	添付書類	添付	添付された電子データ
VIII-8	手数料計算用紙	✓	-
VIII-16	PCT-EASYディスク	-	フレキシブルディスク
VIII-17	その他	納付する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面	-
VIII-17	その他	国際事務局への振り込みを証明する書面	-
VIII-18	要約書とともに提示する図の番号		
VIII-19	国際出願の使用言語名:	日本語 (Japanese)	
IX-1	提出者の記名押印		
IX-1-1	名称	株式会社ニッショー	
IX-2	提出者の記名押印		
IX-2-1	氏名(姓名)	中村 幸雄	
IX-3	提出者の記名押印		
IX-3-1	氏名(姓名)	筒井 康浩	
IX-4	提出者の記名押印		
IX-4-1	氏名(姓名)	佐藤 誠	

## 受理官庁記入欄

10-1	国際出願として提出された書類の実際の受理の日	
10-2	図面:	
10-2-1	受理された	
10-2-2	不足図面がある	
10-3	国際出願として提出された書類を補完する書類又は図面であってその後期間内に提出されたものの実際の受理の日(訂正日)	
10-4	特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補完の期間内の受理の日	
10-5	出願人により特定された国際調査機関	ISA/JP



## 特許協力条約に基づく国際出願願書

11201

原本（出願用） - 印刷日時 2000年01月04日（04.01.2000）火曜日 16時01分32秒

10-6	調査手数料未払いにつき、国際調査機関に調査用写しを送付していない	
------	----------------------------------	--

## 国際事務局記入欄

11-1	記録原本の受理の日	
------	-----------	--



## PCT手数料計算用紙(願書付属書)

11201

原本(出願用) - 印刷日時 2000年01月04日 (04.01.2000) 火曜日 16時01分32秒

[この用紙は、国際出願の一部を構成せず、国際出願の用紙の枚数に算入しない]

0	受理官庁記入欄		
0-1	国際出願番号		
0-2	受理官庁の日付印		
0-4	様式-PCT/RO/101 (付属書)		
0-4-1	このPCT手数料計算用紙は、 右記によって作成された。	PCT-EASY Version 2.90 (updated 15.10.1999)	
0-9	出願人又は代理人の書類記号	11201	
2	出願人	株式会社ニッショー	
12	所定の手数料の計算	金額/係数	小計 (JPY)
12-1	送付手数料 T	⇒	18,000
12-2	調査手数料 S	⇒	77,000
12-3	国際手数料 基本手数料 (最初の30枚まで) b1	54,800	
12-4	30枚を越える用紙の枚数	0	
12-5	用紙1枚の手数料 (X)	1,300	
12-6	合計の手数料 b2	0	
12-7	b1 + b2 = B	54,800	
12-8	指定手数料 国際出願に含まれる指定国 数	3	
12-9	支払うべき指定手数料の数 (上限は10)	3	
12-10	1指定当たりの手数料 (X)	12,600	
12-11	合計の指定手数料 D	37,800	
12-12	PCT-EASYによる料金の 減額 R	-16,900	
12-13	国際手数料の合計 (B+D-R) I	⇒	75,700
12-14	優先権証明書請求手数料 優先権証明書を請求した数	1	
12-15	1優先権証明書当たり (X) の手数料	1,500	
12-16	優先権証明書請求手数料 の合計 P	⇒	1,500
12-17	納付すべき手数料の合計 (T+S+I+P)	⇒	172,200
12-18	支払方法	送付手数料: 特許印紙 調査手数料: 特許印紙 国際手数料: 銀行口座への振込み 優先権証明書請求手数料: 特許印紙	

EASYによるチェック結果と出願人による言及

13-2-1	EASYによるチェック結果 願書	Green? 発明の名称はできるだけ大文字で入力してください。
--------	---------------------	------------------------------------



13-2-2	EASYによるチェック結果 指定国	Green? より多くの指定が可能です。確認してください。
13-2-8	EASYによるチェック結果 内訳	Green? 国際出願に図面が含まれていませんが、よろしいですか？
13-2-10	EASYによるチェック結果 受理官庁／国際事務局記入欄	Green? この願書を作成したPCT-EASYは英語版ないし西欧言語版以外のWindows上で動作しています。ASCII文字以外の文字について、願書と電子データを注意して比較してください。





**(54) PROTEIN-LIKE COMPOSITION, NOURISHING MEDICINE FOR SERIOUS STRESS AND NOURISHING MEDICINE FOR HEPATIC DISEASE**

- (11) 5-15339 (A) (43) 26.1.1993 (19) JP  
 (21) Appl. No. 3-197089 (22) 10.7.1991  
 (71) TERUMO CORP (72) NOBUHIRO ISHIBASHI(1)  
 (51) Int. Cl.<sup>8</sup>. A23L1/305, A23J3/00, A61K37/02//C12P21/02

**PURPOSE:** To provide a nourishing medicine for serious stress or for hepatic diseases, composed of an excellent-flavor and readily soluble protein-like composition in which a sufficient amount of branched amino acids are introduced into the raw material protein or containing it as the main component.

**CONSTITUTION:** A protein-like composition in which branched amino acids are introduced into the raw material proteins in an amount satisfying that the weight ratio of the branched amino acids occupies 30-60wt.% of the amino acid composition of the above-mentioned protein-like composition and having  $\leq 20$ wt.% total content of free amino acids contained in the protein-like composition.

**(54) PROCESSING OF DIETARY FIBER THYRIUM**

- (11) 5-15340 (A) (43) 26.1.1993 (19) JP  
 (21) Appl. No. 3-264280 (22) 10.7.1991  
 (71) HERUSHII RISUBON K.K. (72) SABURO WATANABE(1)  
 (51) Int. Cl.<sup>8</sup>. A23L1/308, A21D2/36, A23L1/337, A23L2/00

**PURPOSE:** To reduce the viscosity of thyrium (crushed seed of *Plantago ovata*) and enable the application of thyrium to various foods by dissolving agar in water under heating, adding thyrium powder to the agar solution and cooling and coagulating the mixture.

**CONSTITUTION:** Thyrium powder is added to an agar solution dissolved under heating and the mixture is coagulated by cooling to obtain a processed dietary fiber thyrium. The thyrium powder is preferably added and kneaded to a (nearly) saturated solution of sugars such as polydextrose, reducing maltose, oligosaccharide and sucrose before adding to the agar solution.

**(54) PROCESSED FOOD PREPARED FROM LIVER**

- (11) 5-15341 (A) (43) 26.1.1993 (19) JP  
 (21) Appl. No. 3-190974 (22) 4.7.1991  
 (71) KOICHIRO EGUCHI (72) KIKUJI EGUCHI  
 (51) Int. Cl.<sup>8</sup>. A23L1/31//A23L1/30

**PURPOSE:** To prepare a processed food free from liver smell and having excellent nutrient value by using liver processed in the form of ice cream or juice.

**CONSTITUTION:** Ground liver is strained to obtain liver paste. The paste is mixed with ginger juice and a juice of a fruit having high content of sugar, citric acid and amino acid, e.g. citrus fruits (e.g. tangerine and orange), strawberry, grape, fig and apricot. The obtained mixture is added with fresh cream, egg yolk, honey, ground green tea, sugar, salt and vanilla essence, stirred, put into a vessel and frozen to obtain liver having the form of ice cream. The objective processed food is prepared by using the processed liver as a raw material.



# PATENT COOPERATION TREATY

EO/US  
PCT/JP00/00162

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents  
United States Patent and Trademark  
Office  
Box PCT  
Washington, D.C. 20231  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing: 27 July 2000 (27.07.00)	Applicant's or agent's file reference: 11201
International application No.: PCT/JP00/00162	Priority date: 19 January 1999 (19.01.99)
International filing date: 14 January 2000 (14.01.00)	
Applicant: NAKAMURA, Yukio et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:  
09 May 2000 (09.05.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was  
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer:  J. Zahra Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

Form PCT/IB/331 (July 1992)

3418736

